

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 972 522 A1**

AL

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
19.01.2000 Bulletin 2000/03

(51) Int Cl.7: **A61K 38/34, A61K 7/48**

(21) Numéro de dépôt: **99401720.0**

(22) Date de dépôt: **08.07.1999**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: **15.07.1998 FR 9809055**

(71) Demandeur: **L'OREAL**  
**75008 Paris (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Mahe, Yann**  
**91300 Morsang-Sur-Orge (FR)**

• **Billoni, Nelly**  
**95750 Valmondois (FR)**  
• **Breton, Lionel**  
**78000 Versailles (FR)**  
• **Bui-Bertrand, Lien**  
**91600 Savigny-Sur-Orge (FR)**

(74) Mandataire: **Tezler Herman, Béatrice**  
**L'OREAL-DPI**  
**6 rue Bertrand Sincholle**  
**92585 Clichy Cédex (FR)**

(54) **Composition anti-inflammatoire**

(57) La présente invention a pour objet une composition comprenant au moins l'association en une quantité efficace d'un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'un extrait d'algue

d'origine marine. L'invention concerne également l'utilisation d'une telle association dans une composition pour combattre les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire et un procédé de traitement cosmétique utilisant une telle association.

EP 0 972 522 A1

## Description

[0001] La présente invention a pour objet une composition comprenant à titre de principe actif au moins l'association d'une quantité efficace d'un dérivé de l'hormone stimulatrice des mélanocytes de type  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'un extrait d'algue d'origine marine. L'invention concerne également l'utilisation d'une telle association dans une composition pour combattre les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire et un procédé de traitement cosmétique utilisant une telle association.

[0002] L'inflammation (ou processus inflammatoire) est un ensemble de réactions biologiques qu'on retrouve dans tout l'échelle animale. Chez l'homme, deux malades sur trois présentent un syndrome inflammatoire. L'inflammation peut être localisée. Elle peut se définir comme la première réponse à toute agression locale par une série de réactions non spécifiques déclenchées quelle que soit la cause initiale et se déroulant en trois étapes successives : vasculaire, cellulo-vasculaire et fibrose tissulaire.

Il existe une gradation symptomatique de l'inflammation qui va du sentiment d'inconfort cutané, des tiraillements, des démangeaisons au gonflement, à la douleur, à la rougeur et/ou à la chaleur. Ces symptômes sont généralement dus à l'infiltration des tissus blessés par un oedème et/ou à la vasodilatation des capillaires.

[0003] Les signes de l'inflammation peuvent aller jusqu'à la fièvre, un état de malaise général et/ou une augmentation de la concentration de certaines protéines de plasma sanguin.

C'est un phénomène qui implique entre autres, une série de réactions cellulaires locales et la libération de cytokines et autres médiateurs tels que la substance P, les prostaglandines, les leukotriènes, la bradykinine, l'histamine ou encore la sérotonine.

L'inflammation se manifeste par une modification du flux sanguin avec, au niveau du site agressé, une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant une fuite de protéines plasmatiques vers le fluide extracellulaire, ainsi qu'une extravasation de cellules sanguines, notamment des leucocytes neutrophiles et des macrophages vers le site inflammatoire.

[0004] Ces phénomènes sont en fait le résultat de l'action des médiateurs de l'inflammation.

Parmi les facteurs impliqués dans ces phénomènes inflammatoires, on peut citer les cytokines dont en particulier l'interleukine 1- $\alpha$ , l'interleukine 1- $\beta$ , l'interleukine 6, les facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  et  $\beta$  (TNF- $\alpha$  et - $\beta$ ), les chimio-kines comme l'interleukine 8 ou le facteur chimiotactique et activateur des monocytes (MCAF), ou encore d'autres facteurs chimiotactiques responsables du recrutement des cellules lymphocytaires, monocytaires, de Langerhans ou basophiles au niveau du site inflammatoire, tels que les leukotriènes B-4, ou encore d'autres facteurs impliqués dans la cascade inflammatoire, tels que l'acide arachidonique, ou les prostaglandines, dont en particulier les prostaglandines E2.

[0005] Les phénomènes inflammatoires sont associés à de nombreux désordres allant du simple inconfort cutané jusqu'à des états pathologiques.

On peut citer à titre d'exemple les désordres cutanés telles que les peaux sensibles, l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, le prurit, l'érythème noueux, l'urticaire, les piqûres d'insectes, les allergies, l'alopecie dans ces phases inflammatoires, les affections articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la tendinite, la périarthrite, les spondylarthropathies ou les atteintes articulaires des entérophaties chroniques, les affections rhumatismales telles que le rhumatisme articulaire aigu, la polyarthrite rhumatoïde, les affections pulmonaires telles que l'emphysème, la mastocytose systémique, le psoriasis, ou encore d'autres affections dermatologiques comme la polychondrite atrophique, l'érythémalgie, la nécrobiose lipoïdique. On peut encore citer le lupus érythémateux disséminé.

[0006] Quel que soit le phénomène envisagé, il existe un point commun à tous ces mécanismes qui se traduit par une réaction inflammatoire dont la facette terminale peut se mesurer par la libération par les cellules mastocytaires, endothéliales, kératinocytaires, fibroblastiques, mélanocytaires et/ou de Langerhans de la peau d'au moins un médiateur de l'inflammation tel que l'histamine, la sérotonine, l'héparine, les leukotriènes, les prostaglandines, les cytokines, le monoxyde d'azote ou des espèces oxygénées réactives.

[0007] Particulièrement, on sait qu'au niveau des couches superficielles de la peau, les kératinocytes en réponse à un signal proinflammatoire (chimio-kines, cytokines comme l'interleukine-1) libèrent de l'interleukine-8 ce qui contribue au déclenchement du processus inflammatoire.

[0008] On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie pharmaceutique, des substances permettant de traiter l'inflammation. A cet égard, nombreuses sont celles qui ont déjà été décrites, connue dans la littérature sous les appellations d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens (AIS ou AINS) et dont on trouvera une description dans, par exemple, l'ouvrage de Schorderet et Dayer "Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques", 1992, chapitre 37, pages 541-561, 2<sup>ème</sup> édition, Frison-Roche/Slatkine éditeurs.

[0009] Outre que les anti-inflammatoires connus présentent souvent des effets secondaires non négligeables, il demeure intéressant de disposer de nouveaux produits à activité anti-inflammatoire, notamment pour des affections

cutanées mineurs, telles que, par exemple, les peaux sensibles, l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, et le prurit.

[0010] Le but de la présente invention est donc de pouvoir disposer d'un produit nouveau présentant une activité anti-inflammatoire et pouvant ne pas présenter d'effets secondaires notables.

[0011] Ce but et d'autres sont atteints par la présente invention qui a pour objet une composition comprenant à titre de principe actif au moins l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé de l'hormone stimulatrice des mélanocytes de type  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine.

[0012] Selon l'invention, le dérivé peptidique est un dérivé de l'hormone stimulatrice des mélanocytes de type  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) ou Mélanotropine.

L' $\alpha$ -MSH fut décrite à l'origine comme produite par la glande pituitaire, mais le cerveau en général, le sang, la peau et d'autres tissus sont capables également de produire de l' $\alpha$ -MSH.

Ainsi, dans l'épiderme, il a été montré par Schauer et coll. (J. Clin. Invest. 93, May 1994 pp. 2258-2262) que les kératinocytes sont une source d' $\alpha$ -MSH.

Des récepteurs à l' $\alpha$ -MSH sont présents dans de nombreux types cellulaires et notamment dans les follicules pileux de scalp humain (Pigment cell Res. 4:193-8, 1991).

[0013] L' $\alpha$ -MSH (1-13) est connue pour son activité antipyrétique, son activité anti-inflammatoire et son activité propigmentante. Ce neuropeptide est connu pour inhiber l'inflammation induite par des cytokines ou d'autres médiateurs de l'inflammation ainsi que par des irritants.

Le signal antipyrétique de l' $\alpha$ -MSH réside dans sa séquence carboxy-terminale et peut-être mimé par le tripeptide 11-13 carboxy-terminal (L) Lys(L) Pro(L) Val (Watanabe et al. Brain research Bulletin, Vol. 32, pp. 311-314, 1993).

Ainsi, les brevets US 5028592 et WO 88/00833 visent à protéger l'utilisation du tripeptide (L ou D) Lys-(L) Pro-(L ou D) Val dans un procédé de traitement thérapeutique anti-inflammatoire et dans la préparation d'un médicament pour traiter l'inflammation.

[0014] D'autres dérivés de l' $\alpha$ -MSH sont connus pour leur activité anti-inflammatoire. Par exemple la demande de brevet WO 95/08564 décrit l'activité anti-inflammatoire de composés comprenant au moins une séquence de 4 acides aminés de l' $\alpha$ -MSH conjugués avec de l'acide thioctique. Cette demande de brevet est incorporée par référence.

[0015] Ainsi, dans la demande de brevet WO 95/08564, on peut citer plus particulièrement les composés I à VII suivants :

I [(DL) Lip] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 II [(DH) Lip] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 III [(DL) Lip] Glu --- His --- ParaFluoroPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH<sub>2</sub>  
 IV [(DL) Lip] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH<sub>2</sub>  
 V [N.Lipoyl-Lysine] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 VI [N.lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 VII [N.lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH<sub>2</sub>

ainsi que les dérivés de ces molécules sous forme de sels d'esters ou d'amides.

[0016] La société SEPORGA commercialise ainsi un produit sous la marque MODULENE® constitué d'un dérivé peptidique d' $\alpha$ -MSH et doué de propriétés anti-inflammatoires.

[0017] La demanderesse a de manière surprenante et inattendue découvert que les propriétés anti-inflammatoires de dérivés de l' $\alpha$ -MSH peuvent être améliorées par l'association de ces derniers avec un extrait d'algue d'origine marine.

[0018] Ainsi la demanderesse a pu montrer que l'association d'un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH et d'un extrait d'algue d'origine marine présente un effet anti-inflammatoire supérieur à la simple addition des effets anti-inflammatoires que peuvent présenter les produits pris isolément. De plus la demanderesse a montré que l'association produit un effet anti-inflammatoire lorsque chacun des produits de l'association est utilisé dans celle-ci à une concentration pour laquelle, utilisés seuls, ils ne produisent aucun effet.

[0019] Ainsi, outre l'avantage que l'association présente un effet anti-inflammatoire supérieur à celui des produits pris isolément, elle permet l'utilisation de chacun des produits de l'association à des concentrations inférieures à celles utilisées pour chacun des produits pris isolément.

[0020] A cet égard, les exemples présentés ci-après illustrent ces propriétés.

[0021] Ainsi, l'invention a pour objet premier une composition comprenant à titre de principe actif au moins l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine.

[0022] Par équivalent biologique fonctionnel, on entend un peptide fonctionnellement équivalent en terme de fonction

biologique dont l'un au moins des résidus d'acide aminé peut avoir été changé pour un résidu d'acide aminé ayant un index hydropathique similaire.

L'index hydropathique est un index attribué aux acides aminés en fonction de leur hydrophobicité et de leur charge (Kyt et al. (1982), J. Mol. Biol., 157 : 105).

**[0023]** Dans le domaine des acides aminés, la géométrie des molécules est telle qu'elles peuvent théoriquement se présenter sous la forme d'isomères optiques différents. Il existe en effet une conformation moléculaire de l'acide aminé (aa) telle qu'elle dévie à droite le plan de polarisation de la lumière (conformation dextrogyre ou D-aa), et une conformation moléculaire de l'acide aminé (aa) telle qu'elle dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière (conformation lévogyre ou L-aa).

**[0024]** La nature n'a retenu pour les acides aminés naturels que la conformation lévogyre. En conséquence si le peptide utilisé dans les compositions selon l'invention est d'origine naturelle, celui-ci sera constitué d'acides aminés de type L-aa.

Cependant, la synthèse chimique en laboratoire permet de préparer des d'acides aminés ayant les deux conformations possibles. A partir de ce matériel de base il est possible d'incorporer lors de la synthèse de peptides aussi bien des d'acides aminés sous la forme d'isomères optiques dextrogyre ou lévogyre.

On peut ainsi incorporer lors de la synthèse de peptides des résidus d'acides aminés Lysine-Proline-Valine indifféremment sous leur forme D-Lysine (D-Lys), L-Lysine (L-Lys), D-Proline (D-Pro), L-Proline (L-Pro), D-Valine (D-Val) ou L-Valine (L-Val).

**[0025]** Ainsi, le dérivé peptidique de l'invention peut être un peptide dont les résidus acides aminés sont indifféremment sous la forme d'isomères optiques dextrogyre ou lévogyre.

**[0026]** On peut citer ainsi les peptides contenant au moins l'un des tripeptides suivant :

D-Lys-D-Pro-D-Val,  
D-Lys-D-Pro- L-Val,  
D-Lys-L-Pro -D-Val,  
L-Lys-D-Pro-D-Val,  
D-Lys-L-Pro-L-Val,  
L-Lys-D-Pro-L-Val,  
L-Lys-L-Pro-D-Val,  
L-Lys-L-Pro-L-Val.

**[0027]** Selon l'invention, il peut bien entendu être utilisé plus d'un peptide. Dans ce cas, le mélange de peptides peut être constitué par l'une des combinaisons possibles des peptides ci-dessus décrits.

**[0028]** Il se peut que pour des questions de résistance à la dégradation il soit nécessaire d'utiliser selon l'invention une forme protégée du peptide. La forme de la protection doit évidemment être une forme biologiquement compatible. De nombreuses formes de protections biologiquement compatibles peuvent être envisagées comme par exemple l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale et/ou l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale.

**[0029]** Ainsi, l'invention le peptide de l'invention peut être un peptide sous une forme protégée ou non.

**[0030]** De préférence, on utilise selon l'invention une protection basée sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale et/ou sur l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale.

**[0031]** Particulièrement, selon l'invention le dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH est choisi parmi les dérivés peptidiques comprenant au moins le tripeptide Lys-Pro-Val, les dérivés peptidiques comprenant au moins une séquence de 4 acides aminés de l' $\alpha$ -MSH conjugués ou non avec de l'acide thioctique et plus précisément les composés décrits dans la demande de brevet WO 95/08564.

**[0032]** De préférence, on utilise les composés I à VII suivants :

I [(DL) Lip] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
II [(DH) Lip] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg -- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
III [(DL) Lip] Glu --- His --- ParaFluoroPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH<sub>2</sub>  
IV [(DL) Lip] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH<sub>2</sub>  
V [N.Lipoyl-Lysine] Glu --- His -- D.homoPhe -- Arg -- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
VI [N.lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe -- Arg -- Trp -- Gly -- NH<sub>2</sub>  
VII [N.lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH<sub>2</sub>

ainsi que les dérivés de ces molécules sous forme de sels d'esters ou d'amides.

**[0033]** Un dérivé peptidique comprenant au moins le tripeptide Lys-Pro-Val préférentiellement utilisé selon l'invention st l tripeptide Lys-Pro-Val lui-même et plus particulièrement le trip ptide Lys-Pro-Val pour lequel au moins le résidu d'acide aminé Proline est dans la conformation non naturelle dextrogyre (résidu DPro).

[0034] Un autre dérivé préférentiellement utilisé selon l'invention est le dérivé vendu sous la dénomination MODU-LENE® par la société SEPORGA.

[0035] Le peptide utilisé selon l'invention peut bien entendu être d'origine naturelle. Cela sous-entend qu'il peut avoir été purifié à partir de matériel biologique naturel. On peut à cet égard citer notamment l' $\alpha$ -MSH, largement présent dans le système nerveux central et qu'il est entre autre possible de purifier à partir de glande pituitaire. Cependant, avec les progrès du génie chimique, il est maintenant aisé de synthétiser à façon des peptides, même de longueur importante.

[0036] Ainsi, le dérivé peptidique de l'invention peut être un peptide d'origine naturelle ou synthétique.

[0037] Dans la composition de l'invention, le dérivé peptidique peut-être un mélange de dérivés peptidiques.

[0038] L'extrait d'algue d'origine marine peut être tout extrait d'algue d'origine marine quelque soit son procédé d'obtention sous réserve qu'il réponde au critère retenu pour l'invention, à savoir être capable d'exercer sur l'activité anti-inflammatoire du dérivé peptidique un effet anti-inflammatoire.

[0039] Préférentiellement, ledit extrait d'algues d'origine marine est un extrait d'algues brunes de la famille des Laminaires. Encore plus préférentiellement, l'algue brune est une algue de l'espèce *Laminaria digitata*.

[0040] Un extrait particulièrement préféré est une solution d'oligosaccharides obtenue par dépolymérisation enzymatique de polysaccharides membranaires d'algue brune, tel que notamment décrit dans la demande de brevet FR2753628, incorporée ici par référence.

[0041] A cet égard, un extrait d'algue d'origine marine particulièrement préféré selon l'invention est un extrait vendu par la société CODIF INTERNATIONAL, sous la dénomination PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® qui est une solution concentrée d'un oligosaccharide obtenu par dépolymérisation enzymatique contrôlée de polysaccharides membranaires d'une algue brune. Il comprend l'enchaînement de deux acides uriques : acide mannuronique et l'acide guluronique.

[0042] Bien entendu, la composition de l'invention est une composition destinée à un usage cosmétique ou pharmaceutique.

[0043] La quantité de chacun des éléments de l'association utilisable selon l'invention dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour que l'association présente l'effet recherché, particulièrement un effet anti-inflammatoire.

[0044] Ainsi pour donner un ordre de grandeur, la composition de l'invention peut comprendre le dérivé peptidique en une quantité pondérale représentant de  $10^{-6}$  % à 10 % du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de  $10^{-3}$  % à 5 % du poids total de la composition.

[0045] De même pour donner un ordre de grandeur, la composition de l'invention peut comprendre l'extrait d'algue en une quantité pondérale représentant de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,02 % à 5 % du poids total de la composition.

[0046] L'invention a également pour objet l'utilisation, à titre de principe actif, de l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'association ou la composition étant destinées à traiter l'inflammation.

[0047] Selon cet aspect particulier de l'invention, l'association d'un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'un extrait d'algue d'origine marine est telle que définie précédemment dans le texte.

[0048] L'invention a outre pour objet l'utilisation, à titre de principe actif, de l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'association ou la composition étant destinée à inhiber partiellement ou totalement la production d'interleukine-8, particulièrement par les kératinocytes de la peau.

[0049] On a vu préalablement dans le texte des exemples de désordres faisant intervenir un processus inflammatoire.

[0050] Ces désordres inflammatoires peuvent être cutanés ou systémiques.

[0051] Ainsi, les compositions utilisant l'association d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine selon l'invention sont destinées à combattre les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire et plus particulièrement les désordres cutanés.

[0052] Particulièrement les compositions selon l'invention sont destinées à combattre les affections cutanées telles que les peaux sensibles, l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, le prurit, l'érythème noueux, l'urticaire, les piqûres d'insectes, les allergies, l'alopécie dans ces phases inflammatoires.

[0053] Encore plus particulièrement les compositions selon l'invention sont destinées à combattre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou des muqueuses.

[0054] Quelque soit la forme de l'invention, la composition selon l'invention peut être ingérée, injectée ou appliquée

sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccal, jugale, gingivale, génital, conjonctive). Selon le mode d'administration, la composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

**[0055]** Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

**[0056]** Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops ou de comprimés.

**[0057]** Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

**[0058]** Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits après-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme l'eczéma, la rosacée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

**[0059]** La composition selon l'invention peut également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

**[0060]** La composition peut aussi être conditionnée sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

**[0061]** La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampoing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampoings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampoing antiparasitaire, etc.

**[0062]** La composition peut aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, la composition peut contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

**[0063]** Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

**[0064]** Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

**[0065]** De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydroqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras

(acide stéarique).

[0066] Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose R 63 par la société Gattefosse.

[0067] Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

[0068] Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyles (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

[0069] La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

[0070] Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

[0071] La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique, notamment en vue de diminuer l'inflammation, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus.

[0072] La présente invention a plus particulièrement pour objet un procédé de traitement cosmétique en vue d'un effet apaisant cutané, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus.

[0073] Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires ou après-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampooings, ou encore application de dentifrice sur les gencives.

[0074] Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids, sauf mention contraire.

#### Exemple 1: dosage de l'interleukine-8 induite par l'interleukine-1 dans le surnageant de cellules DK7

##### Principe et but de l'étude :

[0075] Ce test permet d'évaluer le potentiel anti-inflammatoire de molécules diverses, sur une lignée cellulaire kératinocytaire (DK7). Dans ce test on mime une situation inflammatoire en exacerbant la production d'IL-8 des DK7 par l'ajout d'IL-1 $\alpha$  dans le milieu de culture. On mesure, ensuite, l'effet d'une molécule par son action inhibitrice vis à vis de cette production exacerbée.

[0076] Origine des cellules : cellules humaines immortalisées (infectées SV40-T-Ag + Human Papilloma Virus 16 E6/E7) non tumorales appelées DK7-Nestlé Recherchedécrites dans la demande de brevet PCT/EP96/05812 (Société des produits Nestlé).

##### Mode opératoire :

[0077] Des cellules DK7 conservées sous forme congelées sont préalablement mises en culture selon les protocoles classiques dans un flask de 75cm<sup>2</sup> préalablement recouvert par une solution de « coating » (5 mg de fibronectine humaine (Sigma) + 5 ml de vitrogel 100 (collagène bovin purifié pour culture/PC0701/ Collagen corporation) + 50 ml d'une solution à 0.1% de BSA (BSA/ réf:343020/Biofluids) + 440 ml de milieu NR1), en présence de 20 ml de milieu NR2 (A partir de 500ml de milieu sérum free de base NR1 (biofluids n° P185-500), ajouter 2.5 ml d'extrait pituitaire bovin (BPE) (biofluids n° 210) et 5 ml de antibiotique/antimycotique (réf : 15240-C39/GIBCO)). Les cellules sont alors cultivées jusqu'à la confluence.

[0078] Les cellules sont alors détachées du flask par trypsinisation selon les techniques classiques. A J=0, les cellules sontensemencées sur une(des) plaque(s) pré-coatée de 96 puits à raison de 200 $\mu$ l de milieu par puits (densité cellulaire : 6.10<sup>4</sup> cellules /ml).

[0079] A J=1, les cellules sont mises en contact avec le produit à tester.  
30 à 50 minutes après le traitement de l'IL-1 à 2,5ng/ml est ajoutée au milieu de culture.  
Les cellules sont alors incubées pendant 24 heures à 37°C.

Le dosage d'IL-8 dans les surnageants ainsi qu'un dosage de protéines précédé par un test XTT/BrdU sont alors



effectués.

#### Dosage IL-8 :

5 **[0080]** Ce dosage est réalisé à l'aide d'un kit ELISA/IL-8 (code RPN 2764/ Biotrak/Amersham) selon les données du fournisseur.

Le dosage s'effectue sur un volume de 50µl de milieu de culture.

La densité optique est lue à 450 nm à l'aide d'un spectrophotomètre «Labsystems Multiscan Multisoft ».

#### 10 Dosage de protéine :

**[0081]** Un dosage de protéines est effectué sur chaque échantillon à l'aide d'un kit dosage protéine (BCA protein assay kit/ réf: 23225/Pierce) conservé à température ambiante.

#### 15 Produits testés :

##### **[0082]**

DM1 = MODULENE® à 1 µM ;

20 DM10 = MODULENE® à 10 µM ;

Phyco = PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® à 50 µM

DM1+ Phyco = MODULENE® à 1 µM + PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® à 50 µM

DM10+ Phyco = MODULENE® à 10 µM + PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® à 50 µM

25 Contrôle : Cellules traitées à l'IL-1 et non traitée avec l'un des composés à tester.

#### Résultats :

**[0083]** Les données du dosage IL-8 sont exprimées en pg d'IL-8 par µg de protéines:

30

	IL-8	% inhibition
Contrôle	44,04	-
DM1+ Phyco	24,73	43,8
DM10 + Phyco	22,71	48,4
DM1	43,69	0,8
DM10	34,89	20,8
Phyco	52,95	0

35

40

**[0084]** L'association DM + phyco inhibe de façon significative la production d'IL-8 produite dans le lot contrôle.

L'association DM1 + Phyco inhibe la production d'IL-8, alors que DM1 seul n'a aucun effet sur IL-8. Ce résultat démontre l'effet de synergie de l'association MODULENE® + PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION®.

45

Exemple 2: Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

##### **[0085]**

50

#### Composition 1 : Crème de jour :

Phycosaccharide anti-inflammation\*

5,00%

Modulene®\*\*

1,00%

stéarate de sucrose

4,00%

55

Phycosaccharide anti-inflammation\* : oligosaccharide origine Laminaria digitata (P.M. 3500 daltons) à 5% dans de l'eau  
Modulene®\*\* : lipopeptide stabilisé par dextrane (1%) en solution aqueuse stabilisée (Phenonip 0,3%)

(suite)

Composition 1 : Crème de jour :		
5	alcool stéarylique	2,00%
	cyclohexasiloxane	9,00%
	huile minéral	4,00%
	glycérine	5,00%
	gomme de xanthane	0.30%
10	carbomer	0.50%
	conservateurs	0.30%
	parfum	0.30%
	eau	qsp100
Composition 2 : fluide de soin :		
15	Phycosaccharide anti-inflammation®*	1,00%
	Modulene®**	1,00%
	alcool stéarylique	0.40%
20	stéarate de sorbitan	1.50%
	glycérine	5,00%
	gomme de xanthane	0.20%
	carbomer	0.10%
25	cyclohexasiloxane	7,00%
	conservateurs	0.30%
	parfum	0.20%
	eau	qsp100
Composition 3 : lotion :		
30	Phycosaccharide anti-inflammation®*	0,02%
	Modulene®**	1,00%
	propylenglycol	2,00%
	extrait de fleurs de bleuet	0.10%
35	conservateurs	0.10%
	PEG 60 hydrogenated castor oil	0.40%
	parfum	0.10%
	eau	qsp100

Phycosaccharide anti-inflammation®\* : oligosaccharide origine Laminaria digitata (P.M. 3500 daltons) à 5% dans de l'eau

Modulene®\*\* : lipopeptide stabilisé par dextrane (1%) en solution aqueuse stabilisée (Phenonip 0,3%)

## Revendications

- 45 1. Composition comprenant à titre de principe actif au moins l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine.
- 50 2. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH est choisi parmi les dérivés peptidiques comprenant au moins le tripeptide Lys-Pro-Val, les dérivés peptidiques comprenant au moins une séquence de 4 acides aminés de l' $\alpha$ -MSH conjugués avec de l'acide thioctique.
3. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que dérivé peptidique comprenant au moins le tripeptide Lys-Pro-Val est le tripeptide Lys-Pro-Val.
- 55 4. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que dérivé peptidique comprenant au moins le tripeptide Lys-Pro-Val est le tripeptide Lys-Pro-Val pour lequel au moins le résidu d'acide aminé Pro est dans la conformation non naturelle dextrogyre.

5. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que le dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH est choisi parmi les composés I à VII suivants :

I [(DL) Lip] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 II [(DH) Lip] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg -- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 III [(DL) Lip] Glu --- His --- ParaFluoroPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH<sub>2</sub>  
 IV [(DL) Lip] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH<sub>2</sub>  
 V [N.Lipoyl-Lysine] Glu --- His -- D.homoPhe -- Arg -- Trp --- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 VI [N.lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe -- Arg -- Trp -- Gly -- NH<sub>2</sub>  
 VII [N.lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH<sub>2</sub>

ainsi que les dérivés de ces molécules sous forme de sels d'esters ou d'amides.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que l'extrait d'algue d'origine marine est un extrait d'algues brunes de la famille des Laminaires.
7. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'algue brune est de l'espèce *Laminaria digitata*.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, caractérisée par le fait que l'extrait d'algue brune est une solution d'oligosaccharides obtenue par dépolymérisation enzymatique de polysaccharides membranaires d'algue brune.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le dérivé peptidique est en une quantité pondérale représentant de 10<sup>-6</sup> % à 10 % du poids total de la composition.
10. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le dérivé peptidique est en une quantité représentant de 10<sup>-3</sup> % à 5 % du poids total de la composition.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'extrait d'algue est en une quantité pondérale représentant de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition.
12. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'extrait d'algue est en une quantité représentant de 0,02 % à 5 % du poids total de la composition.
13. Utilisation, à titre de principe actif, de l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'association ou la composition étant destinées à traiter l'inflammation.
14. Utilisation, à titre de principe actif, de l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'association ou la composition étant destinée à inhiber partiellement ou totalement la production d'interleukine-8, particulièrement par les kératinocytes de la peau.
15. Utilisation, à titre de principe actif, de l'association en une quantité efficace d'au moins un dérivé peptidique de l' $\alpha$ -MSH ou de tout équivalent biologique fonctionnel, et d'au moins un extrait d'algue d'origine marine dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'association ou la composition étant destinée à combattre les désordres cutanés.
16. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les désordres cutanés sont choisis parmi : les peaux sensibles, l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, le prurit, l'érythème noueux, l'urticaire, les piqûres d'insectes, les allergies, l'alopécie dans ces phases inflammatoires.
17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 16, caractérisée en ce que les désordres cutanés sont choisis parmi : les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations

d'échauffement et/ou les prurits de la peau et/ou des muqueuses.

**18.** Procédé de traitement cosmétique, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, une composition cosmétique telle qu'elle est décrite dans les revendications 1 à 12.

**19.** Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le traitement cosmétique a un effet apaisant cutané.



Office européen  
des brevets

# **RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE**

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet  
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure,  
comme le rapport de la recherche européenne

Numéro de la demande

EP 99 40 1720

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A,D	WO 95 08564 A (INST EUROP DE BIOLOG CELLULAIRE ;DUSSOURD D HINTERLAND LUCIEN (FR);) 30 mars 1995 (1995-03-30) * page 1, ligne 22 - ligne 32; revendications 1,5,7,10,11 * * page 3, ligne 1 - ligne 27 *	1,2,5,13,18	A61K38/34 A61K7/48
A	FR 2 733 421 A (OREAL) 31 octobre 1996 (1996-10-31) * page 2, ligne 21 - page 3, ligne 3; revendication 1 * * page 7, ligne 21 - page 8, ligne 26 *	1-4,13,18	
A,D	US 5 028 592 A (LIPTON JAMES M) 2 juillet 1991 (1991-07-02) * colonne 2, ligne 47 - colonne 3, ligne 16; revendications 1,2 *	1-3,13,18	
A	FR 2 753 903 A (CODIF INTERNATIONAL SA) 3 avril 1998 (1998-04-03) * page 3, ligne 10 - ligne 34; revendication 1 *	1,6-8,13,18	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
			A61K C07K
<b>RECHERCHE INCOMPLETE</b>			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet, ou une ou plusieurs revendications, ne sont pas conformes aux dispositions de la CBE au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée, ou seulement partiellement, au regard de ces revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet d'une recherche:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Bien que les revendications 18 et 19 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal (Article 52(4) CBE), la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		30 septembre 1999	Charles, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 03.02 (P04C08)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 99 40 1720

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

30-09-1999

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9508564 A	30-03-1995	FR 2710340 A	31-03-1995
		AT 178904 T	15-04-1999
		AU 7785994 A	10-04-1995
		CA 2149925 A	30-03-1995
		DE 69417868 D	20-05-1999
		EP 0669938 A	06-09-1995
		JP 8503963 T	30-04-1996
		US 5830994 A	03-11-1998
FR 2733421 A	31-10-1996	DE 69600011 D	07-05-1997
		DE 69600011 T	03-07-1997
		EP 0759292 A	26-02-1997
		ES 2102921 T	01-08-1997
		JP 2880125 B	05-04-1999
		JP 8301729 A	19-11-1996
		US 5739111 A	14-04-1998
US 5028592 A	02-07-1991	US 5157023 A	20-10-1992
		AT 75145 T	15-05-1992
		AU 604751 B	03-01-1991
		AU 7851687 A	24-02-1988
		CA 1300502 A	12-05-1992
		CH 676425 A	31-01-1991
		DE 3778550 A	27-05-1992
		EP 0317573 A	31-05-1989
		JP 2500361 T	08-02-1990
		WO 8800833 A	11-02-1988
FR 2753903 A	03-04-1998	FR 2753628 A	27-03-1998
		WO 9813049 A	02-04-1998
		JP 11504948 T	11-05-1999

EPO FORM P460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82